

NERVIO TERMINAL, PAR CRANEAL 0, NERVIO NULO O PAR CRANEAL XIII

Autores:

Gisela, Trevín Fernández¹, Pedro Rafael, Casado Méndez², Rafael Salvador, Santos Fonseca³, Onelia, Méndez Jiménez⁴, Dolores Labrada González⁵, Irene Luisa, Del Castillo Remón.⁶

¹ Anatomía Humana, Anatomía Humana, Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", Granma, Cuba. E-mail: gise@ucm.grm.sld.cu

² Cirugía General, Cirugía General, Hospital General "Mariano Pérez Balí", Granma, Cuba.

³ Medicina General Integral, Asistencia Médica, Policlínica Universitaria "Luis Enrique de la Paz Reyna", Granma, Cuba.

⁴ Historia-Marxismo, Filosofía, Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", Granma, Cuba.

⁵ Licenciada en Inglés, Inglés, Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", Granma, Cuba.

⁶ Licenciada en Biología, Tecnología de la Salud, Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", Granma, Cuba.

Resumen

Introducción: el nervio terminal, nervio nulo o nervio craneal 0 es poco conocido, ignorado en la literatura especializada y excluido de los planes de estudio de pregrado y posgrado.

Objetivo: establecer las características morfológicas y fisiológicas del nervio terminal.

Método: se realizó un estudio cualitativo y transversal tipo análisis secuencial bibliográfico. La búsqueda se realizó en inglés y en español. Estos artículos se gestionaron mediante el programa Zotero y los artículos filtrados se sometieron a Puntaje de Chalmers donde una puntuación de 70 ó más fueron incluidos en la revisión sistemática.

Resultados: el nervio terminal fue identificado en humanos y la terminología anatómica internacional reconoce su existencia asignándole la referencia A14.2.01.002. El nervio terminal existe como estructura independiente a los nervios olfatorio y vómero-nasal; extendiéndose desde la porción más alta de la mucosa del tabique nasal, en un trayecto medial al nervio olfatorio, hasta los núcleos septales medial y lateral y las áreas preópticas. Su evolución filogenética evidencia una involución anatómica en humanos demostrándose desde un punto vista ontogénico la regresión como estructura anatómica. Anatómicamente se describe como un nervio con una función adicional exclusiva al servir de puente para la migración de neuroblastos que se desplazan de la placoda olfatoria al área pre-óptica del hipotálamo. Aun cuando no se ha demostrado su función como receptor de feromonas su ausencia conlleva a condiciones no fisiológicas relacionadas con los caracteres sexuales y la posibilidad de descendencia.

Conclusiones: el nervio terminal es una estructura anatómica vestigial en el humano con funciones biológicas aun por demostrar por lo que su exclusión de los textos de anatomía y fisiología no está justificada.

INTRODUCCIÓN

La Terminología Anatómica Internacional (TAI) es el cuerpo oficial de nomenclatura anatómica humana creado por el Comité Federal sobre Terminología Anatómica (FCAT) y las 56 Asociaciones de la Federación Internacional de Asociaciones de Anatomistas (IFAA) reemplazando al estándar previo, la Nómina Anatómica. El último nervio aceptado por la nomenclatura

anatómica internacional data desde el año 1998 y corresponde al nervio craneal 0 separado del nervio olfatorio. La TAI reconoce la existencia del nervio terminal y lo incluye bajo la denominación de nervio terminal o nervio craneal 0 con la referencia A14.2.01.002.^{1,2} Este nervio es clasificado por algunos anatomistas como el primer nervio craneal y al que algunas veces se les identifica con el número cero.³⁻⁵

La existencia del nervio craneal 0 fue demostrada, por primera vez, en 1878 en el cerebro de un tiburón, justo antes del primer par, por lo que para evitar confusiones se le nombró también con el nombre de nervio craneal 0. Fue el neuroanatomista alemán Gustav Fristsch el autor de este descubrimiento al cual no se le dio importancia hasta que en 1913 se demostró su existencia en humanos.^{6,7}

El nervio terminal se identificó, entonces, desde hace poco más de un siglo y fue incluido como un nervio craneal adicional, el cual sigue sin ser descrito en la mayoría de los textos modernos de anatomía, y raramente en los textos de fisiología. Su denominación se debe a que en las especies inicialmente examinadas se observó que sus fibras ingresaban al cerebro por la región de la lámina terminal, ubicada en la parte más anterior del diencefalo de los vertebrados. Este nervio consta de finos filamentos parcialmente ramificados formando un plexo microscópico de fibras amielínicas, en el espacio subaracnoideo, y se encuentra ubicado a lo largo del borde medial del bulbo y tracto del nervio olfatorio con neuronas bipolares.^{8,9}

Los procesos distales de dicho nervio están a nivel del trigono olfatorio y de la región septal y en algunos animales sus fibras llegan hasta la región hipotalámica encontrándose bien desarrollados como nervios craneales.¹⁰

Aunque no se comprenden del todo las funciones del nervio terminal, se ha indicado que interviene en la modalidad sensorial, la neuromodulación y el comportamiento reproductivo.^{8,11} También se ha señalado que este nervio

funciona como una especie de conducto, a través del cual ocurre migración de neuroblastos que se desplazan de la placoda olfatoria en dirección al área pre-óptica localizada en el hipotálamo, lugar donde las prospectivas neuronas van a ser esenciales en el comportamiento reproductor.^{10,12}

A pesar de la plétora de literatura que describe los 12 pares tradicionales de pares craneales, se ha publicado muy poco sobre el nervio aparentemente inocuo conocido como nervus terminalis, comúnmente denominado nervio terminal, nervio nulo (n), nervio craneal cero "0" y nervio craneal XIII.⁹

OBJETIVO

Establecer las características morfológicas y fisiológicas del nervio terminal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cualitativo y transversal tipo análisis secuencial bibliográfico. La búsqueda se realizó en inglés y en español. Se utilizaron los motores de búsqueda google academic y metacrawler a partir de palabras claves mediante el gestor de información Zotero. Selección de las investigaciones: Primero se revisaran los títulos provenientes de las estrategias de búsqueda y estos serán introducidos en una tabla creada en Excel. Posterior a la selección inicial, se realizaron lectura de los resúmenes para identificar los artículos relevantes y establecer su calidad. Si no estuviese claro si alguna investigación cumplía o no con los criterios entonces se obtendrá el artículo completo para ser analizado, antes de la selección de resúmenes. Una vez que todos los resúmenes potencialmente adecuados para la revisión fueron leídos y seleccionados, se obtuvo el texto completo de los mismos para determinar la inclusión, de acuerdo a una tabla estandarizada que consideró tanto la validez interna (científica), como la externa (generalizable). El investigador no fue ciego acerca del nombre, autores, instituciones o fuente de publicación, en ningún momento de la revisión. Inicialmente los estudios fueron juzgados con base en

su calidad, de acuerdo a la tabla de Chalmers la cual está diseñada para ser suficientemente flexible para evaluar la calidad de cualquier contenido o intervención. Cada ítem en el instrumento de Chalmers tiene un peso de acuerdo a su contribución a la calidad de la investigación que está siendo evaluada. Todo trabajo con 70 puntos o más en la tabla de Chalmers fue finalmente incluido en el estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los pares craneales se denominan como tales, porque emergen por los forámenes y fisuras del cráneo, pero en múltiples textos neuroanatómicos comúnmente se omite el nervio terminal, nervio craneal 0 o nervio ignorado.¹⁰

Filogenéticamente, el nervio terminal, se ha descubierto en vertebrados inferiores; encontrándose en embriones de mamíferos y falta en aves, aunque se observa claramente en el tiburón dog fish, en peces pulmonados y en ranas; consecuentemente por ser mamíferos presentamos este nervio, que en el adulto está formado principalmente por fibras nerviosas de carácter amielínicas.^{13,14}

La existencia del nervio terminal o par craneal 0 ha sido puesta en duda por muchos años. Desde un punto de vista ontogénico Veras C¹⁵ concluye que el nervio terminal existe en el ser humano durante la vida intrauterina y en el primer año de vida, también posee este nervio bastante desarrollado, aunque a medida que va creciendo, el mismo se va atrofiando paulatinamente, hasta que al llegar a la etapa de la adolescencia desaparece por completo. Fuller, et al,¹¹ examinó la existencia del nervio en 10 cerebros humanos adultos post-mortem mediante el uso de microscopía de la disección, microscopía ligera, microscopía de electrón de transmisión e inmunohistoquímica. En todos los especímenes el nervio terminal se identificó bilateralmente como un plexo microscópico amielínico que cubre el giro recto de la superficie orbital de los lóbulos frontales.

Esos autores concluyen que el nervio terminal es un hallazgo común en el cerebro humano adulto.

Duque Parra JE y Duque Parra CA¹⁰ concluyen que las relaciones estructurales y funcionales de los nervios olfatorio, vómero-nasal o de Jacobson y terminal, permiten suponer un pasado filogenético, en el que la detección de olores para la orientación en la búsqueda de alimentos, la detección de sustancias para indicar la aceptación en el apareamiento -feromonas- y de regulación vascular nasal -función vegetativa nasal-, estuvieran integrados en algún sector cerebral y existiera a su vez, un nervio común, que fue por proceso evolutivo, diferenciándose y especializándose en los nervios que hoy conocemos fraccionadamente pero aún vinculados funcionalmente, como los nervios olfatorios (primer par craneal), vómero-nasal o de Jacobson y terminal (par craneal cero).

Los pequeños nervios terminales se descubrieron después de que los doce pares de nervios craneales principales habían sido numerados.¹² A criterio de los autores se considera que al ser el más rostral de los nervios craneales este nervio terminal, consecuentemente por su posición medial respecto al nervio olfatorio, debiera ser descrito sistemáticamente como el primer par craneal. Este descubrimiento obligaría a una reenumeración de los nervios tradicionalmente descrito en doce pares; por lo que numerarlo como nervio craneal 0 sería adecuado. Esto no alteraría la nomenclatura tradicionalmente descrita y se posesionaría, al nervio terminal, como el primero si se quiere hacer una descripción numeral de los nervios originados directamente por encima de la médula espinal.

El nervio terminal es considerado como un complejo de nervios de un sistema organizado de neuronas difusas, en las regiones laterales de la cavidad y tabique nasal. Se proyecta hacia la parte más rostral del cerebro anterior. En su trayecto el nervio presenta uno o más ganglios pequeños que contienen

neuronas bipolares, unipolares o multipolares esparcidas o distribuidas a lo largo de él. Los dos tipos neuronales iniciales suponen función sensitiva y el tercero, una función motora (regulación de la musculatura lisa), relacionada con el control vasomotor en la región septal a la que suple.^{6,9,10}

El reconocimiento del nervio craneal 0 requiere el uso de lupa o de microscopio quirúrgico.⁸ Los procesos distales de este nervio nacen de la parte alta de la mucosa del tabique nasal pasando por la parte anterior de la lámina cribosa del etmoides. En la mucosa nasal acompaña el ramo medial nasal del ramo etmoidal anterior de la división oftálmica del nervio trigémino. En este curso periférico se asemeja a un paquete compacto, medial al tracto olfatorio. Se conforma por un plexo estrecho al lado del bulbo olfatorio que continúa como un plexo suelto, a los lados del proceso crista galli donde se entremezcla en la duramadre, a cierta distancia sobre la lámina cribosa etmoidal llegando, así, al neuroeje, al área septal y preóptica. Dentro del cráneo los filamentos del nervio terminal se unen a penachos del nervio olfatorio y del nervio vómero-nasal o de Jacobson; este último se confunde con frecuencia con el nervio terminal.^{6,10,13}

El órgano vómero-nasal o de Jacobson ha sido implicado en la recepción de feromonas en algunos vertebrados, no es la única vía a través de la cual tal información tiene acceso al sistema nervioso central, puesto que hay amplia evidencia que permite contemplar que el epitelio olfatorio asociado con el nervio olfatorio, puede responder a la detección de feromonas.^{16,17}

La descripción anatómica realizada por diversos autores evidencian una independencia estructural y funcional del nervio terminal respecto al nervio olfatorio relacionándose con la modalidad sensorial, con la neuromodulación, con la conducta reproductiva y la función vegetativa.

Autores como Duque Parra, et al,¹⁰ y Dungan, et al,¹⁶ confirman el hallazgos sobre la conexión central con el cerebro la cual se da cerca de la sustancia perforada anterior específicamente a nivel del trígono olfatorio y de las áreas

septales. Estos autores refieren que en algunos animales sus fibras llegan a la lámina terminal, y en otros, a la región hipotalámica, quizás por la primera consideración de destino en el neuroeje, es decir hacia la lámina terminal, y posterior a esta, hacia el núcleo arqueado del hipotálamo, pues, este sector anterior periventricular, está relacionado con la producción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Kiernan JA, et al,¹² refiere que desde el punto de vista embriológico el nervio terminal sirve como conducto a lo largo del cual migra una población de neuronas, desde la placoda olfatoria hacia el área preóptica hipotalámica, neuronas que son esenciales para la función reproductora en ambos sexos. Estudios inmunocitoquímicos realizados por Shwanzel Fukuda, et al,¹⁸ y Frohman, et al,¹⁹ han demostrado que durante el desarrollo embriológico del ratón, las células del sistema terminal que expresan la GnRH migran desde la región de la plácoda olfatoria a lo largo de la vía del nervio olfatorio y hacia el cerebro anterior, donde se requieren para el normal desarrollo de las gónadas (esta vía es homóloga a la vía septo-habénulo-interpeduncular desde territorios de los nervios olfatorios).

Las afirmaciones del párrafo anterior son confirmadas por Whitlock KE, et al, citados por Duque Parra JE y Duque Parra CA¹⁰ los cuales consideran y concluyen que respecto a los inicios del ciclo vital, por casi los últimos 100 años se pensó, que este nervio, efectivamente, derivaba embriológicamente de la plácoda olfatoria, pero, se considera (especulación conceptual) en la actualidad que algunas de esas células derivan de la cresta neural.

Sin embargo, en trabajos inmunocitoquímicos de este nervio se ha descrito la presencia de dos componentes: uno de ellos corresponde a filamentos nerviosos ramificados y amielínicos,²⁰ y el otro componente corresponde a células neuroendocrinas secretoras de GnRH.¹⁷ Se cree que los neuroblastos, que posteriormente se transformarían en células neurosecretoras maduras, pudieron

haber migrado por el interior del nervio hacia la región medial del telencéfalo, favorecidas por la presencia de algunas moléculas de adhesión celular como la anosmina-1, la cual está presente en algunas membranas basales y en tejido conectivo.^{6,10,20}

Las neuronas GnRH poseen somas que se localizan en el cerebro anterior y sus axones terminan en la eminencia mediana del hipotálamo. Para ambos sexos las neuronas GnRH en la región hipotalámica proveen entonces la conducción neural central que direcciona aspectos de los procesos reproductivos; estas neuronas neuroendocrinas presentan axones que terminan en los vasos sanguíneos hipotalámicos.^{21,22}

Al inicio del primer trimestre de gestación el hipotálamo medio-basal presenta neuronas productoras de GnRH, la cual se libera de forma pulsátil, más, es en el segundo trimestre de gestación y tras la diferenciación sexual, cuando las gonadotropinas hipofisarias fetales desempeñan el papel importante en el crecimiento de los genitales externos y de las gónadas. Finalmente, las células que secretan GnRH pueden verse hasta la semana 19 de vida intrauterina en el nervio terminal, además del nervio vomero-nasal.²³ Por lo tanto, es posible que algún efecto feromonal inste la participación del nervio terminal ya que se ha indicado por autores como Williams PL¹⁴ que este desempeña papel en la detección de feromonas en algunos mamíferos pero a pesar de que algunos autores como Berliner, et al,²² lo han sostenido no hay pruebas convincentes de efectos de feromonas en los seres humanos.

El nervio cero envía sus fibras nerviosas a las regiones del cerebro relacionadas con el sexo: los núcleos septales medial y lateral y las áreas preópticas. Estas regiones del cerebro intervienen en los aspectos básicos de la reproducción. Controlan la liberación de hormonas sexuales y otros impulsos como la sed y el hambre. Así, al conectar la nariz a los centros reproductivos del cerebro, el nervio 0 elude el bulbo olfatorio.^{6,10,23}

García Collado, et al,⁶ refieren que en 1980, los neurocientíficos observaron que la estimulación eléctrica del nervio olfatorio podía provocar respuestas sexuales en peces y otros animales. Estos autores se preguntaban: ¿podría este comportamiento sexual deberse a la estimulación del nervio cero, que se extiende paralelo al nervio olfatorio? La evidencia científica acumulada hasta hoy no sustenta una respuesta afirmativa a esta pregunta. En 1987, Celeste Wirsig cortó el nervio cero de hámsteres macho, dejando el nervio olfatorio indemne (los hámsteres con el nervio cero cortado pudieron encontrar una galleta escondida y con idéntica presteza que los animales de control). Sin embargo, los hámsteres con el nervio cero cortado no llegaron nunca a aparearse.

Krivoy F²¹ encontró, también, que la sección de este nervio en roedores produce alteración de la conducta de apareamiento. Los estudios en cerebros y fetos adultos han mostrado embriológicamente que las fibras del nervio terminal y las del órgano vomeronasal son independiente del nervio olfatorio, ya en la etapa 17 y 18. Fields RD⁷ y su equipo, en 2007, confirmaron que este nervio no está conectado al bulbo olfatorio, sino que es independiente de éste y que es capaz de captar las feromonas de parejas potenciales y determinar si una persona nos es atractiva o no. Por otra parte, se conoce que facilita la liberación de la hormona liberadora de gonadotrofina, que es una hormona producida por el hipotálamo, cuyo centro de acción es la hipófisis.^{6,10}

Los investigadores plantean la hipótesis de que el nervio craneal 0 puede desencadenar respuestas hormonales, independientemente o junto con otros circuitos neuroanatómicos, como la red neuronal kisspeptina. En las mujeres, estas células se localizan principalmente en el área preóptica y las regiones infundibulares del hipotálamo, presentando un rasgo sexualmente dimórfico fascinante que puede tener importantes consideraciones clínicas. Por lo tanto, la presencia del nervio craneal 0 es relevante para la medicina desde una miríada de perspectivas clínicas diferentes.^{17,23}

Estos aspectos se hacen claramente contrastables cuando se presenta el síndrome de Kallmann, el cual involucra el nervio terminal. Este síndrome reconocido también como síndrome de Maestre-Kallman-Morsier, originalmente fue descrito en 1856, en honor a Aureliano Maestre de San Juan, es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva (aunque pueden darse casos en que se da por herencia ligada al cromosoma X o, incluso, de forma autosómica dominante) que repercute en la funcionalidad normal del hipotálamo, el cual no produce la hormona peptídica GnRH, que estimula la secreción de las hormonas hipofisarias (FSH y LH) estimuladoras de las hormonas sexuales (gonadotropinas).^{24,25}

El síndrome de Kallman involucra el nervio terminal, al nervio olfatorio y al vómero-nasal o de Jacobson (el órgano vómero-nasal, no se ha asociado con feromonas en los seres humanos) los cuales fallan en la conexión al cerebro anterior, por lo que las neuronas GnRH parecen no tener una ruta a seguir desde la placoda olfatoria, o como se ha indicado recientemente, de la cresta neural.¹⁰ Este trastorno causa anosmia y gónadas no funcionales, por lo que las personas que lo sufren, son infértiles y padecen de disosmia, hiposmia o anosmia, eventos que se relacionan en causa, a la agenesia de los bulbos olfatorios, las gónadas afuncionales coinciden con rasgos eunucoides de testículos pequeños tipo prepuberal, que miden menos de 2,5 cm y presentan entonces hipogonadismo hipo-gonadotrópico.^{23,25}

Se coincide con Whitlock KE⁵ al considerar que si el nervio terminal presenta ganglios en su recorrido paraolfatorio, esta característica morfológica corresponde al sistema nervioso autónomo, posiblemente relacionada con información de potenciales de acción asociada a la vasculatura septal nasal de función autónoma neuromodulatoria pues se describe innervando esta zona. En este sentido, el nervio terminal se puede considerar como un nervio típico que incluye axones para la propagación de potenciales de acción.

Mónaco, et al,⁹ concluye que sin duda, el nervio cero tiene otras funciones además de la reproducción. Se han detectado impulsos eléctricos desplazándose desde el cerebro a través del nervio cero, pero se desconoce la función de los mensajes emitidos. Las investigaciones recientes lo relacionan con la modalidad sensorial (pero no quimiosensorial), con la neuromodulación, con la conducta reproductiva y la función vegetativa, se le atribuyen además conexiones centrales con el sistema límbico lo que determinaría una influencia sobre la emocionalidad y la conducta sexual.

Para Duque Parra, et al,⁸ en este sentido, podría pensarse que los nervios terminales cumplen una doble función: por un lado, se comportan como nervios debido a la presencia de un paquete de axones que transportan impulsos nerviosos sensitivos; y por otro lado, actúan como estructuras ahuecadas por donde migran transitoriamente neuroblastos hacia la parte anterior del diencefalo. De acuerdo con lo anterior, el nervio terminal es el único de los nervios craneales que posee estas particularidades, por lo que se debería reconsiderar la clasificación tradicional que se hace de tales nervios en sensitivos, motores y mixtos, por otra que incluya una función adicional, la de conducto para migración celular.

CONCLUSIONES

- El nervio terminal debe ser considerado como un órgano vestigial filogenéticamente derivado de una estructura o nervio común, que fue por proceso evolutivo, diferenciándose y especializándose en los nervios que hoy conocemos fraccionadamente aún vinculados funcionalmente.
- El nervio terminal es un nervio minúsculo, plexiforme y delgado, formado por fibras amielínicas, que se extiende desde la mucosa del septo nasal hasta la porción más anterior del prosencéfalo.

- El nervio terminal se relaciona con la modalidad sensorial pero no quimiosensorial, con la neuromodulación, con la conducta reproductiva y la función vegetativa, se le atribuyen además conexiones centrales con el sistema límbico lo que determinaría una influencia sobre la emocionalidad y la conducta sexual.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Losardo Ricardo J, Valverde Barbato de Prates NE, et al. Terminología Morfológica Internacional: Algo Más que Anatomía, Histología y Embriología. *Int J Morphol*. 2015; 33(1):400-7.
- 2- Terminología anatómica internacional.
- 3- Artículos actualizados de nervio craneal 0 y pare craneales.
- 4- Ídem
- 5- Whitlock KE. Development of the nervus terminalis: origin and migration. *Microsc Res Tech* 2004; 65:2–12.
- 6- García Collado M, Ramos Rodríguez C, Ferrer Milian D, Pacho Rodríguez O. Nervio ignorado: nervio craneal cero. *Rev Inf Cient*. 2014; 88(6):1165-1173.
- 7- Fields RD. “La sexualidad y el nervio secreto”, 2007; <http://submundamental.es/la-sexualidad-y-el-nervio-secreto-fields-r-douglas/>.
- 8- Duque Parra JE, Barcoríos J, Vélez García JF. El nervio craneal cero (nervio terminal): una visión interdisciplinaria entre la neuroanatomía y la neurofisiología. *Archivos de Medicina*. 2016; 16(1).

- 9- Mónaco NJ, Ansaldi SA, Graziosi DG, Hernández AD, Francisquello R. "Actualización en el estudio del nervio Terminal". 2010. Disponible en: <https://jornadasanatomia.files.wordpress.com/2010/08/modeloresumen.pdf>
- 10- Duque Parra JE, Duque Parra CA. Nervio terminal: el par craneal cero. Med UNAB. 2006; 9(3).
- 11-Fuller GN, Burger PC. Nervus terminalis (cranial nerve zero) in the adult human. Clin Neuropathol. 1990 Nov-Dec;9(6):279-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2286018>
- 12-Kiernan JA. El sistema nervioso humano. Un punto de vista anatómico. México: McGraw-Hill Interamericana, 2006: 125, 296.
- 13-algo de filogenética del nervio temrinal
- 14-Williams PL. Anatomía de Gray. Bases anatómicas de la medicina y la cirugía. Madrid: Harcourt Brace, 1998:1225.
- 15-Veras C. "El par craneal cero", julio 2010; <http://cmvb4911.blogspot.com/2010/07/el-par-craneal-cero.html>
- 16-Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kiss-peptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. Endocrinology 2006; 147:1154-8.
- 17-Eisthen HL, Delay RJ, Wirsig-Wiechmann CR, Dionne VE. Neuromodulatory effects of gonadotropin releasing hormone on olfactory receptor neurons. J Neurosci 2000; 20:3947-55.
- 18-Shwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. Nature 1989; 338:161-4.

- 19-Frohman L, Cameron J, Wise P. Neuroendocrine systems II: Growth, reproduction, and lactation. In Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, et al (eds). Fundamental neuroscience. San Diego: Academic Press; 1999: 1151-87
- 20-Vilensky JA. The neglected cranial nerve: Nervus terminalis (cranial nerve N). Clin Anat 2014;27(1):46-53.
- 21-Krivoy F. Un nervio craneal conecta con áreas cerebrales que controlan la reproducción. Octubre 2010; <http://bitacoramedica.com/weblog/2010/10/un-nervio-craneal-conecta-con-areas-cerebrales-que-controlan-la-reproduccion/>
- 22-Berliner DL, Monti BL, Jennings WC, Diaz Sanchez V. The functionality of the human vomeronasal organ (VNO): evidence for steroid receptors. J Steroid Biochem Mol Biol 1996; 58: 259-65.
- 23-Pinilla L. Determinación y diferenciación sexual. Pubertad. En Tresguerres JAF, Benítez de Lugo EA, Cachofeiro MV, et al (eds). Fisiología humana. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1999:1005-19.